

Application of novel multivariate analysis methods for understanding pharmaceutical formulation and manufacturing

学位名	博士（薬学）
学位授与機関	星薬科大学
学位授与年度	2014年度
学位授与番号	32676乙第207号
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000688/

Application of novel multivariate analysis methods for understanding pharmaceutical formulation and manufacturing

製剤処方及び製造工程の理解を目的とした新規多変量解析手法の応用

安田 昭仁 (Yasuda, Akihito)

論文内容の要旨

1. はじめに

製剤は処方成分や製造工程における様々な要因（設計変数）から構成されるとともに、有効性、安全性などに関する複数の製剤特性（目的関数）を同時に満たすことが要求される。しかし、設計変数と製剤特性の因果関係は非常に複雑であり、定量的な製剤設計は困難である。そのため従来は、製剤設計者の経験的な判断や知識に基づいた製剤開発が行われてきた。しかし、このような設計手法では、製剤の試作と評価を試行錯誤的に繰り返すこととなり、膨大な時間と費用が必要である。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）製剤開発ガイドライン（Q8）では、製剤設計において客観的かつ合理的な根拠を付与することが提唱されており、製剤の品質が科学的な根拠に基づいて保証される **Quality by Design (QbD)** の考え方が重要視されるようになってきた。製剤設計について、より深い理解を得るための一手法として、多変量解析の応用が考えられる。しかし、多変量データの個々の因子の情報を維持しつつ、これらを包括的に可視化することは困難であり、適切な手法の応用事例もほとんど報告されていない。応答曲面法（**RSM**）は、設計変数と製剤特性の因果関係を可視化する手法として、広く用いられてきた。近年では、薄板スプライン補間（**TPS**）を利用した非線形応答曲面法（**RSM-S**）が開発され、製剤処方の定量的最適化において有用なツールとなることが報告されている。**RSM-S** を用いることで、設計変数－製剤特性間の非線形性を高精度に近似でき、安定な最適解の探索が可能となる。しかし、**RSM** では可視化範囲が 3 次元空間に制限されるため、製剤特性に対し

て3つ以上の設計変数が関与する場合、これらの因果関係の可視化には限界がある。また、多変量データの次元圧縮手法として主成分分析があるが、本手法では、多数の因子が少数の主成分に要約されるため、主成分の意味を具体的に把握することが困難となることが多い。したがって、これらの問題点を克服する手法を開発することは、QbDに基づく製剤設計を実現する上できわめて重要である。本研究では、Kohonenの自己組織化マップ(SOM)に着目し、多変量データの非線形かつ定量的な識別と可視化の可能性について検討した。まず初めに、テオフィリン粉体の設計をモデルとして選択した。次に、より実用性の高い製剤モデルとしてテオフィリン錠を選択した。さらに、因果関係の確率推論を可能とするベイジアンネットワーク(BN)を導入し、SOMクラスタリングの結果に適用することで、設計因子と製剤特性の間に内在する潜在構造の解析を試みた。

2. TPS と SOM を利用したテオフィリン粉体の特性クラスタリング

モデル製剤としてテオフィリンを含有する粉末製剤を調製し、TPS と SOM を併用することによって、粉体特性に及ぼす設計変数と製剤特性の関係を解析した。さらに SOM クラスタリングによる識別、可視化及び連想技術を駆使することで、粉末製剤に関わる因果関係の解明を行った。乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース(MCC)の配合率を処方因子として選択し、これらを シンプレックス格子計画 に割り付けた。また、ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)の配合量及び混合時間を設計変数として選択し、球形中心二次複合計画に割り付けた。上記2種の実験計画を融合し、63種類の粉末製剤を調製した。製剤特性として、粉末の流動性及び噴流性の指標である安息角、圧縮度、凝集度及び分散度を測定した。得られた実験データに TPS を適用し、製剤特性を予測した。TPS により算出した予測データに SOM を適用して多変量データの可視化及び製剤特性のクラスタリングを行った。いずれの製剤特性も TPS により高精度に予測され、未知処方における製剤特性の推算が可能であった。そこで、TPS により多数の未知処方ベクトル(設計変数と製剤特性からなるデータセット)を発生させ、設計変数の荷重を0、製剤特性の荷重を1として SOM 解析を行い、多変量データを平面上に写像した。その結果、製剤特性は特徴的な4つのクラスターに分類された。SOM の出力層ノードは処方ベクトルの代表値から構成されており、この情報を用いることによって、SOM クラスターに対応する設計変数が可視化された。粉体物性には MCC 及び Mg-St の量が大きく関

与し、中でも Mg-St を増量すると粉体の流動性は改善するものの、噴流性は悪化するというトレードオフの関係にあることが明らかになった。

3. SOM クラスタリングのテオフィリン錠剤への応用

TPS と SOM による解析の汎用性を調べるために、実用性の高いモデルとして、テオフィリン錠の製剤設計への応用を試みた。設計変数として MCC の含量、Mg-St の含量及び打錠圧を選択し、4 水準完全配置実験により 64 処方の錠剤を作製した。製剤特性として、錠剤調製直後の引張強度 (TS) 及び崩壊時間 (DT) を測定し、さらに過酷試験 (40℃/相対湿度 75%, 1 ヶ月間) での安定性 (TS 及び DT) を評価した。粉末製剤と同様に、いずれの製剤特性も TPS により高精度に予測され、未知処方における製剤特性の推算が可能であった。TPS と SOM を併用することによって、錠剤についても多変量データの識別と可視化が可能であり、因果関係を推論できる可能性が示された。例えば MCC は増量することにより、TS 及び TS の安定性を改善するが、DT 及び DT の安定性については悪化させることが示された。以上より、TPS と SOM の併用は、錠剤等の実用的なモデルにも適応可能であり、実際製剤の QbD にとって有用な手段になるものと考えられる。

4. SOM と BN を利用したテオフィリン錠剤処方の潜在構造モデリング

医薬品の製造現場では、製品の品質を担保するために、各製造工程で中間品の工程検査を実施している。そのため、設計変数と製品の製剤特性の関係だけではなく、中間品の品質特性 (潜在特性) の影響を知ることが QbD を達成する上で重要である。そこで、本研究では SOM クラスタリングの結果に BN による確率推論を適用し、設計変数－潜在変数 (粉体物性)－製剤特性 (錠剤物性) 間の潜在構造のモデル化を試みた。標準処方を参考にテオフィリンを主薬とする粉体及び直接圧縮錠を調製した。設計変数として MCC の含量、Mg-St の含量及び混合時間を選択し、Box and Behnken 計画により 14 処方の錠剤を作製した。粉体物性として圧縮度、凝集度及び分散度を測定し、錠剤特性として TS 及び DT を測定した。TPS により予測されたデータに SOM を適用して錠剤特性のクラスタリングを行い、得られたクラスターの情報を用いて、粉体物性を潜在変数とする BN を構築し、製剤処方に内在する潜在構造のモデル化を行った。その結果、設計変数、粉体物性及び錠剤特性間の因果関係を確率論的にモデル化することに成功した。例えば MCC と Mg-St をともに減量した処方では、粉体

の圧縮度及び凝集度が増加し、錠剤の崩壊時間が短くなる確率が高まることが推定された。BNを導入することにより、このような一連の因果関係を確率論的に表現することができる。以上より、本手法は医薬品製造プロセスに内在する潜在構造を理解する上で有用な手段となる可能性が示された。

5. 総括

TPSとSOMを併用することにより、製剤設計における多変量データの複雑な因果関係を可視化、定量化することができた。さらに、SOMクラスタリング結果にBNを適用することで、設計変数、潜在変数及び製剤特性間の潜在的な因果関係を推定できる可能性が示された。これらの知見は、ICH Q8の提唱するQbDに基づいた医薬品の製剤設計を実現する上で、有用な基盤情報になるものと考えられる。